



TITLE:

Long-term preservation of planar cell polarity in reversed tracheal epithelium(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Tsuji, Takuya

CITATION:

Tsuji, Takuya. Long-term preservation of planar cell polarity in reversed tracheal epithelium. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21262>

RIGHT:

The original article is available at <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-018-0726-y>

| | | | |
|--|--|-----|-------|
| 京都大学 | 博士（ 医 学） | 氏 名 | 辻 拓 也 |
| 論文題目 | Long-term preservation of planar cell polarity in reversed tracheal epithelium (反転気管上皮における平面内細胞極性の長期保存) | | |
| (論文内容の要旨) | | | |
| <p>気管線毛上皮において、多線毛細胞は一定の方向性をもって配列されている。線毛運動により肺側から咽頭方向へ一方向に粘液が輸送され、異物が排泄される。平面内細胞極性（PCP）は組織の平面に沿った細胞極性を決める仕組みであり、昆虫や哺乳類を含む多様な生物種に存在する。PCP は気道多線毛細胞の方向性にも関与するが、その報告は発生段階での形成に関わるものが多く、成体での再形成・維持に関する知見は限られている。</p> <p>近年、気管欠損部の再建を目的として、組織工学を応用した人工気管が開発された。イヌを用いた動物実験で、人工気管の移植により、気道の枠組みを再建できることが確認され、臨床応用から実用化へと進みつつある。しかし、正常上皮と同様に粘液輸送能を持つ機能的再建は未だ達成が確認されていない。</p> <p>再建気管上皮を機能的にも再建するには、正常な方向性を持った気道上皮を再生させることが望ましいが、イヌやウサギを用いた報告では、気管の向きを反転して移植したモデルにおいて、気管粘膜上の粒子の移動方向が反転した方向に保たれ、反転区域内の組織としての方向性は変化しないことが知られている。このことは、一度形成された気管上皮の方向性が、生体環境下において修正されないことを示唆している。しかしながら、細胞、分子レベルでの PCP の変化の有無、ならびに長期的な環境変化の影響に関しては未だ分かっていない。</p> <p>本研究の目的は、周囲環境の変化が細胞レベルで PCP に影響を与えるかどうか、またその長期的な変化の有無について明らかにすることである。</p> <p>ラットの頸部気管を 3 気管輪分切離、上下反転再縫合したものを、反転自己移植群とし、切離後、反転を行わず再縫合したものをコントロール群とした。両群で術後 5 日、2 か月時点で評価を行い、反転群は 4、6 か月で長期的な変化に関する評価を行った。</p> <p>結果、術後 5 日目で、両群において、線毛の減少と上皮の扁平化が見られたが、2 か月時点で正常と同様の線毛の再生が見られ、4、6 か月時点でも保たれていた。</p> <p>組織の方向性を反映する気道上皮上の蛍光微粒子の輸送方向、各細胞での線毛運動方向、細胞内の各線毛の方向性を反映する基底小体と basal foot の位置関係は、反転区域内で反転した方向に保たれており、6 か月時点でも変化はなかった。PCP 関連タンパク質で、その方向性の指標となる Vangl1 は、両群において 2 か月時点で気管長軸に沿った方向に局在しており、反転群の 6 か月時点でも軸の明らかな乱れはなかった。</p> <p>本研究により、気管反転自己移植モデルにおいて、気道上皮の PCP は反転区域内で反転方向に組織、細胞、分子レベルでも長期間保たれることが示された。</p> | | | |

| | | | |
|---|--|--|--|
| <p>一方、術後に、窒息や過度の粘液貯留など、粘液輸送不全に起因するような明らかな有害事象は確認されず、気道内粘液の呼吸や咳などによる全体としての流れは、咽頭方向へ保たれていたと考えられた。このことから PCP の維持に関して、呼気、粘液の流れなど、移植組織周囲を取り巻く全体的な環境要因からの影響よりも、移植組織自体の上皮あるいは上皮下の組織に由来する局所的な要因からの影響が大きい可能性が示唆される。術後、減少しつつも残存した線毛により上皮直上に形成される粘液の流れが影響した可能性も考えられた。人工気管を用いた気管再建で再生された線毛上皮において、一旦成立した PCP は再建区域周囲からの影響を受けないことが推測される。望ましい方向性を持った線毛上皮を再生するには、細胞化した足場を用いる場合は、移植前の細胞培養の時点で PCP を揃える必要があり、無細胞の足場を使用する場合には、線毛が再生する前の上皮化の時点で PCP を揃える必要があると考えられた。</p> <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>気道線毛上皮において、多線毛細胞は一定の方向性をもって配列されている。線毛運動により肺側から咽頭方向へ一方向に粘液が輸送され、異物が排泄される。平面内細胞極性（planar cell polarity : PCP）は組織の平面に沿った細胞極性を決める仕組みであり、昆虫や哺乳類を含む多様な生物種に存在する。PCP は気道線毛上皮の方向性にも関与するが、その報告は発生段階での形成に関わるものが多く、成体での再形成・維持に関する知見は限られている。</p> <p>本研究では、ラット気管反転自己移植モデルを用いて、周囲の環境による PCP への影響の有無を検討した。その結果、気管反転区域において、線毛上皮の方向性が、組織、細胞、分子レベルで長期間保たれることを示した。このことから、気道線毛上皮における PCP の維持に関して、呼吸、粘液の流れなど、移植組織周囲を取り巻く全体的な環境要因からの影響よりも、移植組織自体の上皮あるいは上皮下の組織に由来する局所的な要因からの影響が大きい可能性が示唆された。すなわち、人工気管などを用いて再建された気管上に再生された線毛上皮において、一旦成立した PCP は再建区域周囲からの影響を受けない可能性が示唆された。</p> <p>以上の研究は、気道線毛上皮における PCP の維持に関する機序の解明に貢献し、さらに、気管再建時に、正常な方向性を持った線毛上皮を再生させる手法の必要性の理解に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成30年5月8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p> | | | |
| 要旨公開可能日： 年 月 日以降 | | | |